

Placento-cardiopatía fetal y angiogénesis en un modelo murino de ingesta materna de alcohol.

Gisela S. Gualdoni (Ph.D)¹, Martín R. Ventureira (Ph.D)¹, Elisa Cebral (Ph.D)¹.

¹Instituto de Biodiversidad y Biología Experimental y Aplicada (CONICET/UBA), DBBE, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

El normal desarrollo placentario conduce el crecimiento fetal a término y determina la futura salud del individuo¹. El retraso del crecimiento intrauterino, el riesgo de cardiopatía, neuropatía y enfermedades de programación fetal intrauterina relacionadas con el consumo materno de alcohol² podrían asociarse con alteración de la placentación³. El objetivo fue determinar si el consumo perigestacional de alcohol hasta la organogénesis produce anomalía placentaria, vía desregulación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y estrés oxidativo. Se administró etanol (10%/agua) a hembras murinas por 15 días antes y hasta el día 10 de gestación y la preñez continuó sin alcohol hasta el D13 (HT). Las hembras controles no recibieron etanol (HC). En las HT, el 27% (vs 3,5% HC) de las unidades feto-placentarias presentaron anomalías histológicas de la cara fetal (desorganización vascular laberíntica y mezcla sanguínea materno-fetal) y malformación fetal ($p < 0,001$), y el crecimiento laberíntico se redujo (PAS, *ImageJ*) ($p < 0,05$) al igual que el grosor miocárdico fetal (79% de los fetos de HT vs 13% de HC, $p < 0,001$), por menor proliferación (inmunohistoquímica, IHQ). La expresión placentaria de VEGF (IHQ, western blot) aumentó en las HT ($p < 0,05$), pero en el corazón fetal disminuyó vs las HC ($p < 0,001$), desbalances relacionados con aumento de estrés oxidativo. En conclusión, el consumo perigestacional de alcohol hasta fases tempranas de la gestación lleva a anomalía del eje cardiogénico-placentario, sugiriendo que el origen prenatal temprano de la cardiopatía típica del espectro alcohólico fetal (FASD) podría asociarse con anomalía placentaria por consumo materno de alcohol.

Palabras clave: ANOMALIA PLACENTARIA, ALCOHOL, VEGF, RATON

Placento-fetal cardiopathy and angiogenesis in a murine model of maternal alcohol ingestion.

Gisela S. Gualdoni (Ph.D)¹, Martín R. Ventureira (Ph.D)¹, Elisa Cebral (Ph.D)¹.

¹Instituto de Biodiversidad y Biología Experimental y Aplicada (CONICET/UBA), DBBE, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Adequate placental development leads normal fetal growth and the future adult health¹. Intrauterine growth restriction, cardiopathy, neuropathy and fetal programming diseases related to maternal alcohol consumption² could be associated with altered placentation³. Our objective was study if perigestational alcohol consumption up to organogenesis produces placental anomaly, through vascular endothelial growth factor (VEGF) deregulation and oxidative stress. Ethanol 10%/ drinking water was administered to mouse females for 15 days before and up to day 10 of gestation, and pregnancy continued with water until gestational day 13 (TF). Control females consumed ethanol-free water (CF). The 27% of TF-feto-placental units had labyrinthine histological abnormalities (disorganized vascularization) and fetal malformations (p<0.001). Labyrinthine growth was diminished (PAS, *ImageJ*, p<0.05) in TF-placentas as well as myocardial wall thickness of TF-fetus (79% of TF-fetus vs 13% of CF, p<0.001) due to reduced proliferation (Ki67 immunohistochemistry, IHC). VEGF expression (IHC, Western Blot) increased in TF-placentas, but decreased in fetal heart vs CF (p<0.001), together with oxidative stress. In conclusion, perigestational alcohol consumption up to early gestation leads to anomalies in heart-placental axis, suggesting that the prenatal origin of typical cardiopathy of fetal alcoholic spectrum (FASD) would be associated with placental alterations due to maternal alcohol consumption.

Keywords: PLACENTAL ANOMALY, MATERNAL ALCOHOL, VEGF, MOUSE

References.

1. Bosco C, Diaz E. Placental hypoxia and fetal development versus alcohol exposure in pregnancy. *Alcohol Alcohol*. 2012; 47(2):109-117.
2. Perez-Garcia V, Fineberg E, Wilson R, et al. Placentation defects are highly prevalent in embryonic lethal mouse mutants. *Nature*. 2018;555(7697):463-468.
3. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental Origins of Chronic Disease. *Physiol Rev*. 2016; 96(4):1509-1565.

Funding

This work was supported by grants from the Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) (PIP-CONICET, grants numbers: 114-200801-00014 and 11220090100492); the Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (Grant BID-PICT-2008-2210, PICT 2017-3530).